

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 1 月 6 日 (06.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/000313 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/522,
A61P 25/08 // C07D 473/06, 473/12

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009358

(22) 国際出願日: 2004 年 6 月 25 日 (25.06.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-185477 2003 年 6 月 27 日 (27.06.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醗酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 市川 俊司

(ICHIKAWA, Shunji). 高嶋 智恵美 (TAKASHIMA, Chieml). 因間 寛哲 (IMMA, Hironori). 島田 純一 (SHIMADA, Junichi).

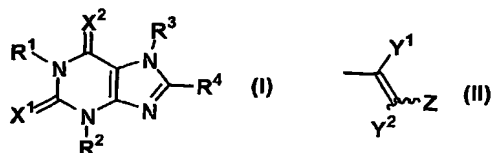
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,

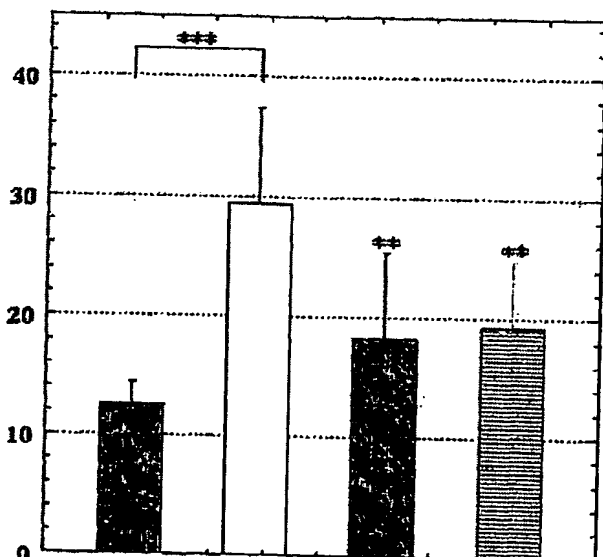
[続葉有]

(54) Title: ANTIEPILEPTIC AGENT

(54) 発明の名称: 抗てんかん剤



(57) Abstract: An antiepileptic agent which contains either a xanthine derivative represented by the formula (I): (I) (wherein R¹, R², and R³ are the same or different and each represents hydrogen, lower alkyl, lower alkenyl, or lower alkynyl; R⁴ represents cycloalkyl, -(CH₂)_n-R⁵, or the formula (II); (II) and X¹ and X² are the same or different and each represents oxygen or sulfur) or a pharmacologically acceptable salt thereof as an active ingredient.



[続葉有]

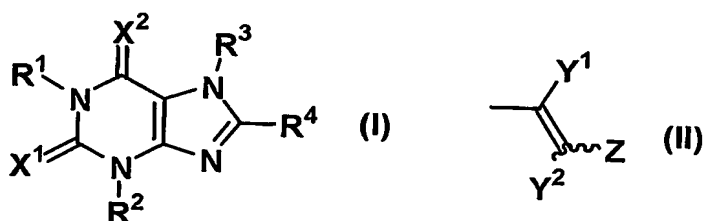


BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:



(式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ または上記式(II)を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す)

上記式(I)で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗てんかん剤を提供する。

明 細 書
抗てんかん剤

技術分野

本発明は、キサントシン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗てんかん剤に関する。

背景技術

“てんかん”は、WHO（世界保健機関）の定義によると「種々の病因によって起こる慢性の脳障害で、大脳ニューロンの過剰な発射の結果起こる反復性発作（てんかん発作）を主な特徴とし、これに種々の臨床症状及び検査所見を伴うもの」とされている。てんかんの発作症状は、突発性脳性律動異常の始発部位とその広がり方によって、意識障害、痙攣、自動症等、様々な様態をとる。また、てんかんにおいては、てんかん発作だけでなく、例えば周期性不機嫌、挿間性精神障害、性格変化、知能障害等がしばしばみられる。

このような“てんかん発作”の抑制治療には、フェノバルビタール（phenobarbital）等のバルビタール系抗てんかん剤、クロナゼパム（clonazepam）等のベンゾジアゼピン系抗てんかん剤、バルプロ酸（valproic acid）等の抗てんかん剤が現在用いられており、てんかん患者の約 80%は薬物投与によって完全に発作が抑制されると言われている。

しかし、現在使用されているこれらの抗てんかん剤は、発作の抑制に極めて有効である反面、多くの副作用を伴うという課題を抱えている。例えば中枢神経系低下、心臓血管虚脱、無形成貧血、幻視、うつ血性心不全、運動失調、人格変化、精神病、攻撃性行動、めまい、鎮静効果等の副作用が報告されており、副作用の軽減された抗てんかん剤の開発が待ち望まれている。

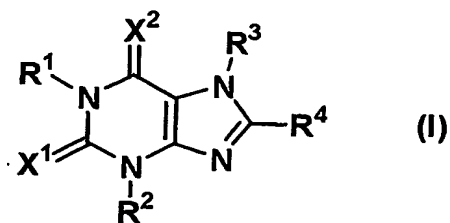
後述する式(I)で表される化合物を含むキサントシン誘導体の多くは、例えば抗パーキンソン病作用、中枢興奮作用、神経変性抑制作用等を有することが知られている（特公昭 47-26516 号公報；特開平 6-211856 号公報；特開平 6-239862 号公報；特開平 6-16559 号公報；国際公開第 99/12546 号等参照）。また、例えばアデノシン A₂受容体拮抗作用、抗うつ作用、抗喘息作用、骨吸収抑制作用、血糖降下作用、血小板増殖抑制作用等を有することが知られている（国際公開第 92/06976 号；国際公開第 94/01114 号；国際公開第 95/23165 号；国際公開第 99/35147 号；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、1991 年、第 34 巻、p.1431；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、1993 年、第 36 巻、p.1333）。

発明の開示

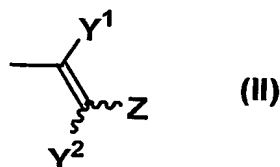
本発明の目的は、優れた抗てんかん剤を提供することにある。

本発明は、以下の(1)～(7)に関する。

(1) 式(I)



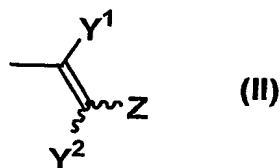
[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ （式中、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は0~4の整数を表す）または式(II)



（式中、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す）を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す]で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗てんかん剤。

(2) X^1 および X^2 が酸素原子である上記(1)記載の抗てんかん剤。

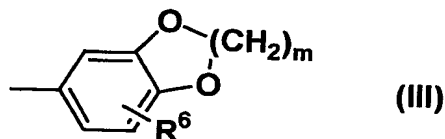
(3) R^4 が式(II)



（式中、 Y^1 、 Y^2 および Z はそれぞれ前記と同義である）である上記(1)または(2)記載の抗てんかん剤。

(4) Y^1 および Y^2 が水素原子である上記(3)記載の抗てんかん剤。

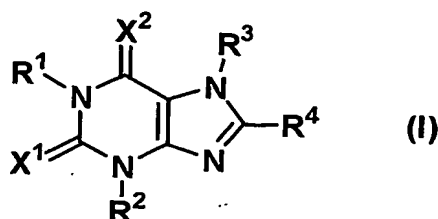
(5) Z が置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)



（式中、 R^6 は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロ

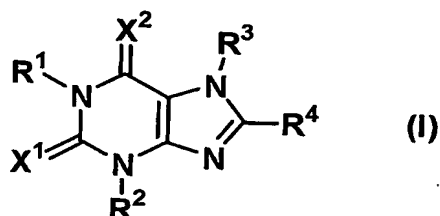
ゲン、ニトロまたはアミノを表し、 m は 1~3 の整数を表す) である上記(3) または(4)記載の抗てんかん剤。

(6) 式(I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするてんかんの治療方法。

(7) 抗てんかん剤を製造するための式(I)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義である) で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

以下、式(I)で表される化合物を化合物(I)と称する。

式(I)の各基の定義において、

低級アルキルおよび低級アルコキシの低級アルキル部分としては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 1~6 のアルキルがあげられ、具体的にはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等があげられる。

低級アルケニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~6 のアルケニルがあげられ、具体的にはビニル、アリル、メタクリル、クロチル、3-ブテニル、2-ペンテニル、4-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘキセニル等があげられる。

低級アルキニルとしては、例えば直鎖または分岐状の炭素数 2~6 のアルキニルがあげられ、具体的にはエチニル、プロパルギル、2-ブチニル、3-ブチニル、2-ペンチニル、4-ペンチニル、2-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等があげられる。

シクロアルキルとしては、例えば炭素数 3~8 のシクロアルキルがあげられ、具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

アリールとしては、例えば炭素数 6~14 のアリールがあげられ、具体的にはフェニル、ナフチル、アントリル等があげられる。

複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む 5 員または 6 員の単環性複素環基、3~8 員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる少なくとも 1 個の原子を含む縮環性複素環基等があげられ、具体的にはフリル、チエニル、ピロリル、ピラニル、チオピラニル、ピリジル、ピリミジニル、トリアジニル、プリニル、ピラジニル、ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、2-オキソベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,3-ベンゾジオキソリル、1,4-ベンゾジオキサニル、3,4-ジヒドロ-2H-1,5-ベンゾジオキセピニル、インダゾリル、インドリル、イソインドリル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、ピラゾリル、キナゾリニル、シンノリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ジヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾジヒドロピラニル等があげられる。

置換アリールおよび置換複素環基における置換基としては、同一または異なって例えば置換数 1~3 の、具体的には低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、置換もしくは非置換の低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、アロイル、アロイルオキシ、アリールアルカノイルオキシ、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、スルホ、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイル、ジ低級アルキルスルファモイル等があげられる。

ここで示した低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ、低級アルカノイル、低級アルカノイルオキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルキルカルバモイル、ジ低級アルキルカルバモイル、低級アルコキシスルホニル、低級アルキルスルファモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲン、低級アルケニルおよび低級アルキニルはそれぞれ前記と同義である。ジ低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルカルバモイルおよびジ低級アルキルスルファモイルの 2 つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なってもよい。アリールおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アラルキルおよびアラルキルオキシのアラルキル部分としては、例えばベンジル、フェネチル等があげられる。アロイルおよびアロイルオキシのアロイル部分としては、例えばベンゾイル、ナフトイル等があげられる。アリールアルカノイルオキシのアリールアルキル部分としては、例えばベンジル、フェネ

チル等があげられる。置換低級アルコキシにおける置換基としては、例えばヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン、アミノ、アジド、カルボキシ、低級アルコキシカルボニル等があげられる。ここで、低級アルコキシおよび低級アルコキシカルボニルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義であり、ハロゲンは前記と同義である。

化合物(I)の薬理的に許容される塩としては、例えば薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

化合物(I)の薬理的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理的に許容されるアミノ酸付加塩としては、リジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

化合物(I)は、特公昭 47-26516 号公報、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1991 年、34 巻、1431 頁、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、1993 年、36 巻、1333 頁、WO92/06976 号公報、特開平 6-211856 号公報、特開平 6-239862 号公報、国際公開第 95/23165 号、特開平 6-16559 号公報、国際公開第 94/01114 号、国際公開第 99/12546 号、国際公開第 99/35147 号等の開示された方法でまたはそれらに準じて製造することができる。

各製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

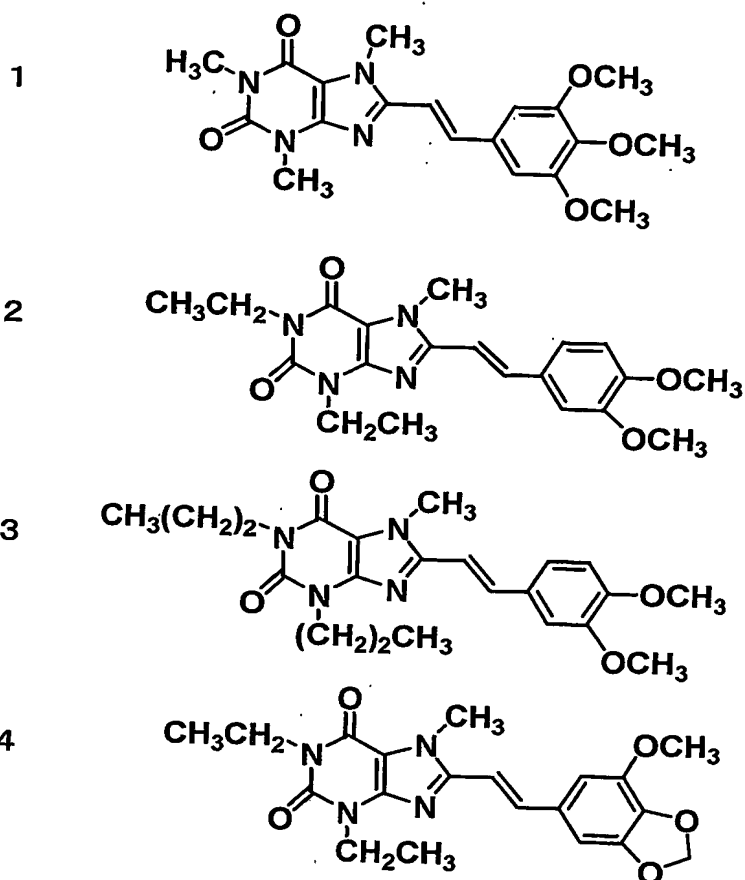
また、化合物(I)およびその薬理的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の抗てんかん剤に用いることができる。

化合物(I)の中には光学異性体等が存在し得るものもあるが、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物も本発明の抗てんかん剤に用いることができる。

化合物(I)の具体例を第 1 表に示す。

第 1 表

化合物番号



化合物 1 : (E)-8-(3,4,5-トリメトキシスチリル)カフェイン (特公昭 47-26516 号公報)

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1702, 1667, 1508, 1432

NMR(DMSO- d_6 , 270MHz) $\delta(\text{ppm})$: 7.61(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.25(1H, d, $J=16.0\text{Hz}$), 7.09(2H, s), 4.03(3H, s), 3.85(6H, s), 3.71(3H, s), 3.45(3H, s), 3.21(3H, s)

MS(EI) 386(M^+)

化合物 2 : (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチルキサンチン (特開平 6-211856 号公報)

融点 : 190.4-191.3°C

元素分析値 : $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ として

理論値(%) : C 62.48, H 6.29, N 14.57

実測値(%) : C 62.52, H 6.53, N 14.56

IR(KBr) $\nu_{\max}(\text{cm}^{-1})$: 1697, 1655, 1518

NMR(CDCl_3 , 270MHz) $\delta(\text{ppm})$: 7.74(1H, d, $J=15.5\text{Hz}$), 7.18(1H, dd, $J=8.3$,

1.9Hz), 7.08(1H, d, J=1.9Hz), 6.89(1H, d, J=8.3Hz), 6.77(1H, d, J=15.5Hz), 4.21(2H, q, J=6.9Hz), 4.09(2H, q, J=6.9Hz), 4.06(3H, s), 3.96(3H, s), 3.93(3H, s), 1.39(3H, t, J=6.9Hz), 1.27(3H, t, J=6.9Hz)

化合物 3 : (E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-7-メチル-1,3-ジプロピルキサンチン (国際公開第 92/06976 号)

融点 : 164.8-166.2°C (2-プロパノール-水より再結晶)

元素分析値 : C₂₂H₂₈N₄O₄ として

理論値(%) : C 64.06, H 6.84, N 13.58

実測値(%) : C 64.06, H 6.82, N 13.80

IR(KBr) v_{max}(cm⁻¹) : 1692, 1657

NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ(ppm) : 7.60(1H, d, J=15.8Hz), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.28(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz), 7.18(1H, d, J=15.8Hz), 6.99(1H, d, J=8.4Hz), 4.02(3H, s), 3.99(2H, t), 3.90-3.80(2H, m), 3.85(3H, s), 3.80(3H, s), 1.85-1.50(4H, m), 1.00-0.85(6H, m)

化合物 4 : (E)-1,3-ジエチル-8-(3-メトキシ-4,5-メチレンジオキシスチリル)-7-メチルキサンチン (特開平 6-211856 公報)

融点 : 201.5-202.3°C

元素分析値 : C₂₀H₂₂N₄O₅ として

理論値(%) : C 60.29, H 5.57, N 14.06

実測値(%) : C 60.18, H 5.72, N 13.98

IR(KBr) v_{max}(cm⁻¹) : 1694, 1650, 1543, 1512, 1433

NMR(DMSO-d₆, 270MHz) δ(ppm) : 7.58(1H, d, J=15.8Hz), 7.23(1H, d, J=15.8Hz), 7.20(1H, d, J=1.0Hz), 7.09(1H, d, J=1.0Hz), 6.05(2H, s), 4.09-4.02(2H, m), 4.02(3H, s), 3.94-3.89(2H, m), 3.89(3H, s), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.13(3H, t, J=6.9Hz)

次に、化合物(I)の薬理作用を試験例で説明する。

試験例 1 抗てんかん作用

レセルピンの投与および電撃刺激で惹起される痙攣は、有効なてんかんモデルとして知られている [ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、1994 年、第 23 巻、p.260]。

4 週齢の ddY 系雄性マウス (体重 15-17 g、日本 SLC、浜松) を予備飼育し、22.4-26.0 g の体重となった 65 匹を実験に用い、このマウスのうち 15 匹を無処置群とした。残り 50 匹のマウスに注射用蒸留水 (大塚製薬工場、鳴門) で希釈したレセルピン (アポロン注 1 mg、第一製薬) を 5 mg/kg で腹腔内投与 (レセルピン処置) し投与から 18~24 時間経過した後、実験を行った。

レセルピン処置したマウスのうち、無作為に 1 群 10 匹で 2 群選び、各群をそれぞれ溶媒投与群および試験化合物投与群として用いた。

試験化合物は 0.5% MC 溶液 [0.5% メチルセルロース 400cP (和光純薬工業) を含有する注射用蒸留水] の懸濁液として用い、レセルピン処置したマウスに

化合物(I)を 30 mg/kg(10 mL/kg の容量)で経口投与した(試験化合物投与群)。別途、溶媒投与群としてレセルピン処置したマウスに 0.5% MC 溶液のみを 10 ml/kg で経口投与した。その 1 時間後に、電撃痙攣誘発装置(型式: USA-201、ユニークメディカル(株))を用いて 1000 V、50 mA、0.2 秒の電撃刺激をマウスに与え強直性伸展痙攣を惹起し、試験化合物投与群におけるその持続時間を無処置群および溶媒投与群と比較した。その結果を第 1 図に示す。

第 1 図に示されるように、レセルピン処置した溶媒投与群では無処置群に比べて、痙攣の持続時間が有意に延長された ($p < 0.001$: Student's-test)。一方、化合物 1 または 3 を投与した試験化合物投与群では、レセルピン処置した溶媒投与群に比べて、痙攣の持続時間において有意な短縮作用が認められた ($p < 0.01$: Aspin-Welch test)。

よって、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、抗てんかん作用を有していることから、てんかん、てんかんに基づく疾患等の予防および/または治療に有効であることが示唆された。

試験例 2 急性毒性試験

dd 系雄性マウス(体重 20 ± 1 g)を 1 群 3 匹用い、試験化合物を経口投与した。投与後 7 日目の死亡状況を観察し、最小致死量(MLD)値を求めた。

その結果、化合物 1 の MLD 値は、 > 1000 mg/kg であり、毒性は極めて低いと考えられる。

本発明の抗てんかん剤の投与により予防および/または治療されるてんかんとしては、例えばてんかん発作と総称される原因不明の本態性てんかん、脳内病変等に起因する症候性てんかん(例えば Jackson てんかん、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群等)、熱性痙攣等があげられる。てんかん発作としては、例えば (1) 部分性(焦点、局所)発作に分類される(i)単純部分発作、(ii)複雑部分発作、(iii)部分発作から二次的に進展した全般発作等、(2) 痙攣性および非痙攣性の全般性発作に分類される(i)欠神発作、(ii)ミオクローヌス発作、(iii)間代発作、(iv)強直発作、(v)強直間代発作、(vi)脱力発作等、(3) てんかん発作重積症等があげられる。

本発明の抗てんかん剤は、中でも、特に痙攣を伴う発作に好適に用いられ、具体的には痙攣を伴う単純部分発作、強直発作、間代発作、強直間代発作またはミオクローヌス発作、これらの発作が複合的に起きる例えば大発作、Jackson てんかん、West 症候群、Lennox-Gastaut 症候群、熱性痙攣等の予防および/または治療に好適に用いることができる。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩はそのまままたは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として、有効な量の化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。これらの製薬組成物は、例えば直腸投与、経口または非経口(皮下、静脈内および筋肉内を含む)等の投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

経口服用形態にある組成物の調製においては、何らかの有用な薬理的に許容される担体を使用できる。例えば懸濁剤およびシロップ剤のような経口液体調製物は、水、シュクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ゴマ油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造できる。粉剤、丸剤、カプセル剤および錠剤は、ラクトース、グルコース、シュクロース、マンニトール等の賦形剤、でん粉、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製造できる。錠剤およびカプセル剤は、投与が容易であるという理由で、最も有用な単位経口投与剤である。錠剤やカプセル剤を製造する際には固体の製薬担体が用いられる。

また、注射剤は、蒸留水、塩溶液、グルコース溶液または塩水とグルコース溶液の混合物等から成る担体を用いて調製することができる。この際、常法に従い適当な助剤を用いて、溶液、懸濁液または分散液として調製される。

化合物(I)またはその薬理的に許容される塩は、上記製薬形態で経口的にまたは注射剤等として非経口的に投与することができ、その有効用量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、 $1\sim 100\text{mg}/60\text{kg}/\text{日}$ 、好ましくは $1\sim 20\text{mg}/60\text{kg}/\text{日}$ を一日一回または数回に分けて投与するのが適当である。

図面の簡単な説明

第1図は、レセルピン投与および電撃刺激による強直性伸展痙攣の持続時間延長に対する化合物1および化合物3の作用を示したものである。縦軸は強直性伸展痙攣の持続時間(秒)を表し、棒グラフは左から順に、無処置群、溶媒投与群、化合物1投与群、化合物3投与群の場合をそれぞれ示す。グラフ上の符号の意味は、以下の通りである。

*** : $p < 0.001$ (Student's-test) の有意差を示す

** : $p < 0.01$ (Aspine-Welch test) の有意差を示す

発明を実施するための最良の形態

以下に、実施例によって本発明の様態を説明する

実施例1 : 錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。

化合物1の40g、ラクトース286.8gおよび馬鈴薯でん粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵を持った打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり活性成分20mgを含有する)を得る。

処方	化合物 1	20	mg
	ラクトース	143.4	mg
	馬鈴薯でん粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200.	mg

実施例 2 : カプセル剤

常法により、次の組成からなるカプセル剤を調製する。

化合物 2 の 200g、アビセル 995g およびステアリン酸マグネシウム 5g を常法により混合する。この混合物をカプセル充填機 (Zanasi 社製、LZ-64 型) により、ハードカプセル 4 号 (1 カプセルあたり 120mg 容量) に充填し、カプセル剤 (1 カプセルあたり活性成分 20mg を含有する) を得る。

処方	化合物 2	20	mg
	アビセル	99.5	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.5	mg
		120	mg

実施例 3 : 注射剤

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。

化合物 3 の 1g を精製ダイズ油 100g に溶解させ、精製卵黄レシチン 12g および注射用グリセリン 25g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000mL として練合・乳化する。得られた分散液を 0.2 μ m のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2mL ずつ無菌的に充填して、注射剤 (1 バイアルあたり活性成分 2mg を含有する) を得る。

処方	化合物 3	2	mg
	精製ダイズ油	200	mg
	精製卵黄レシチン	24	mg
	注射用グリセリン	50	mg
	注射用蒸留水	1.72	mL
		2.00	mL

実施例 4 : 肛門坐剤

常法により、次の組成からなる直腸投与用の製剤を調製する。

ウイテプゾール TMH15 (ダイナマイトノーベル社製) 678.8g およびウイテプゾール TME75 (ダイナマイトノーベル社製) 290.9g を 40~50℃ で熔融させる。これに化合物 4 の 2.5g、第一リン酸カリウム 13.6g および第二リン酸ナトリウム 14.2g をそれぞれ均一に混合分散させる。ついで該混合分散したものをプラスチック製の坐剤の型に充填した後、徐々に冷却して肛門坐剤 (1 製剤あたり活性成分 2.5mg を含有する) を得る。

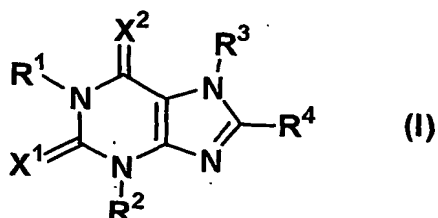
処方	化合物 4	2.5 mg
	ウィテプゾール TMH15	678.8 mg
	ウィテプゾール TME75	290.9 mg
	第一リン酸カリウム	13.6 mg
	第二リン酸ナトリウム	14.2 mg
		<hr/>
		1,000 mg

産業上の利用可能性

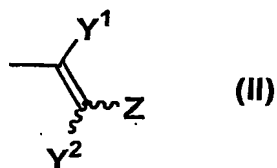
本発明により、キサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗てんかん剤が提供される。

請求の範囲

1. 式(I)

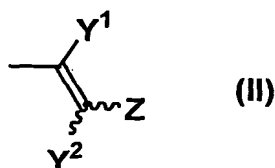


[式中、R¹、R²およびR³は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、R⁴はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、R⁵は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、nは0~4の整数を表す) または式(II)



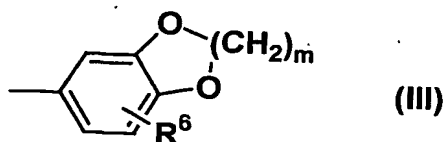
(式中、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、Zは置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、X¹およびX²は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する抗てんかん剤。

2. X¹およびX²が酸素原子である請求の範囲 1 記載の抗てんかん剤。
3. R⁴が式(II)



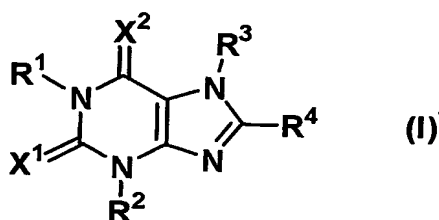
(式中、Y¹、Y²およびZはそれぞれ前記と同義である) である請求の範囲 1 または 2 記載の抗てんかん剤。

4. Y¹およびY²が水素原子である請求の範囲 3 記載の抗てんかん剤。
5. Zが置換もしくは非置換のアリールまたは式(III)

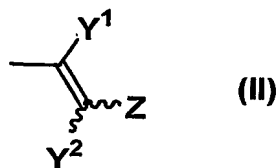


(式中、 R^6 は水素原子、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン、ニトロまたはアミノを表し、 m は 1~3 の整数を表す) である請求の範囲 3 または 4 記載の抗てんかん剤。

6. 式(I)

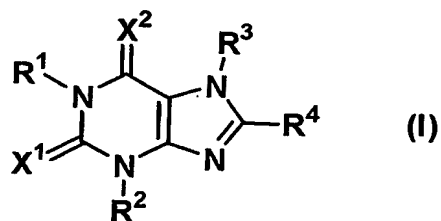


[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は 0~4 の整数を表す) または式(II)



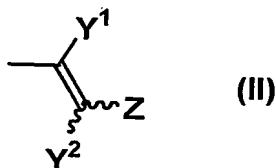
(式中、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、 X^1 および X^2 は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の有効量を投与することを特徴とするてんかんの治療方法。

7. 抗てんかん剤を製造するための式(I)



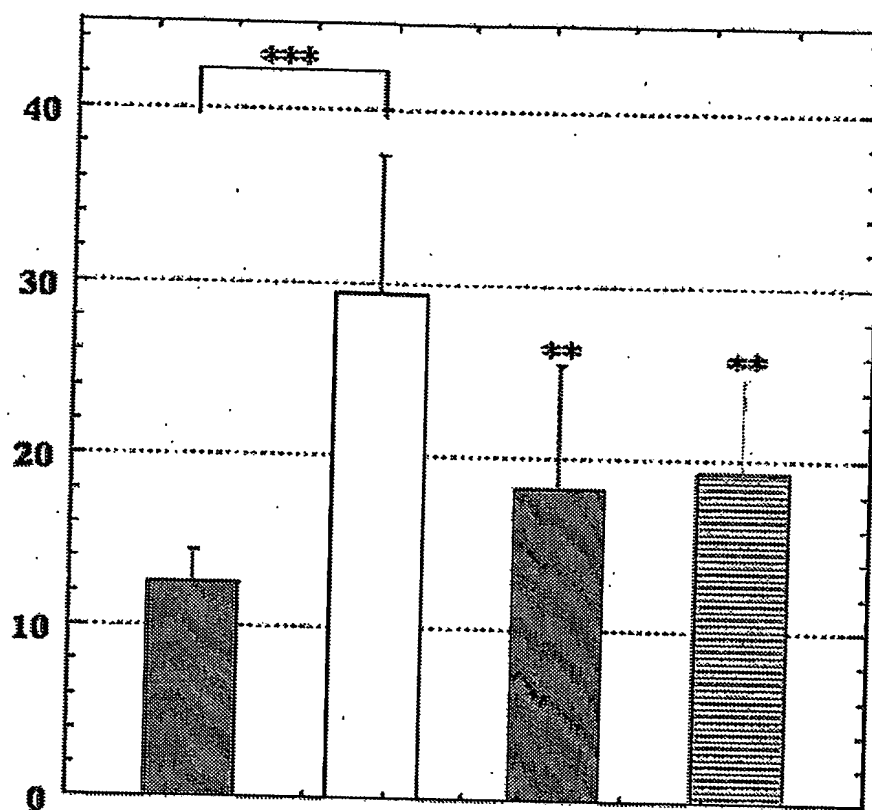
[式中、 R^1 、 R^2 および R^3 は同一または異なって水素原子、低級アルキル、低

級アルケニルまたは低級アルキニルを表し、
 R^4 はシクロアルキル、 $-(CH_2)_n-R^5$ (式中、 R^5 は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表し、 n は 0~4 の整数を表す)
 または式(II)



(式中、 Y^1 および Y^2 は同一または異なって水素原子、ハロゲンまたは低級アルキルを表し、 Z は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の複素環基を表す) を表し、
 X^1 および X^2 は同一または異なって酸素原子または硫黄原子を表す] で表されるキサンチン誘導体またはその薬理的に許容される塩の使用。

第 1 図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009358

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/522, A61P25/08//C07D473/06, 473/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/522, A61P25/08, C07D473/02-473/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KLITGAARD, Henrik et al., Contrasting effects of adenosine A1 and A2 receptor ligands in different chemoconvulsive rodent models, European Journal of Pharmacology, 1993, Vol.242, No.3, pages 221 to 228; full text	1,2,7 3-5
A	DE SARRO, Giovambattista et al., Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on audiogenic seizure-sensible DBA/2 mice, European Journal of Pharmacology, 1999, Vol.371, No.2/3, pages 137 to 145	3-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
07 September, 2004 (07.09.04)

Date of mailing of the international search report
21 September, 2004 (21.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009358

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92/06976 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 30 April, 1992 (30.04.92), & EP 559893 A1 & US 5756735 A & CA 2094270 A1	3-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009358

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/522, A61P25/08//C07D473/06, 473/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K31/522, A61P25/08, C07D473/02-473/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	KLITGAARD, Henrik et al., Contrasting effects of adenosine A1 and A2 receptor ligands in different chemoconvulsive rodent models, European Journal of Pharmacology, 1993, Vol.242, No.3, p.221-228 全文参照	1, 2, 7 3-5
A	DE SARRO, Giovambattista et al., Effects of adenosine receptor agonists and antagonists on audiogenic seizure-sensible DBA/2 mice, European Journal of Pharmacology, 1999, Vol.371, No.2/3, p.137-145	3-5

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

07.09.2004

国際調査報告の発送日

21.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

4 P

9282

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 92/06976 A1 (協和醗酵工業株式会社) 1992. 04. 30 & EP 559893 A1 & US 5756735 A & CA 2094270 A1	3 - 5

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 6 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲6は、治療による人体の処置方法に関するものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。